



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07267867 A**(43) Date of publication of application: **17 . 10 . 95**

(51) Int. Cl

A61K 31/71
A61K 31/71
A61K 7/16
A61K 9/00
A61K 9/70

(21) Application number: **06085903**(22) Date of filing: **30 . 03 . 94**(71) Applicant: **SUNSTAR INC**

(72) Inventor: **SHIMIZU YASUMITSU**
FUJII YUKO
EGUCHI TORU

(54) TREATING AGENT HAVING ANTIENDOTOXIN ACTIVITY

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject agent capable of efficiently neutralizing an endotoxin released by a gram-negative bacterium and useful as a treating agent for endotoxin shock, a pretreating agent for e.g. a regeneration treatment of periodontal tissue, etc.

CONSTITUTION: This is a toxin inhibitor against an endotoxin of a gram-negative bacterium containing a macrolide antibiotic having a 14-membered ring, preferably at least one kind selected from an

erythromycin, a clarithromycin, a triacetyloleandomycin and a roxithromycin. In the case of medical use, this inhibitor is preferably used as an oral preparation or an injection which is a directly administrable preparation, i.e., an intravenous injection and in the case of dental use, as an ointment or a film which has sustained releasability and is directly administrable into a periodontal pocket. In the case of oral preparation which is systemically administered, a preferable dose is 300-1500mg/ day and in the case of an external preparation, etc., which is topically administered, 15mg/day.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-267867

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/71	ACK			
	ABN			
7/16				
9/00		J		
9/70		3 7 6		

審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平6-85903
(22) 出願日	平成6年(1994)3月30日

(71) 出願人	000106324 サンスター株式会社 大阪府高槻市朝日町3番1号
(72) 発明者	清水 康光 大阪府大阪市天王寺区真法院町11-8-303
(72) 発明者	藤井 祐子 大阪府高槻市上土室2-10-1
(72) 発明者	江口 徹 大阪府高槻市津之江町1-45-2

(54) 【発明の名称】 抗内毒素作用を有する治療用薬剤

(57) 【要約】

【目的】 マクロライド系抗生物質によりグラム陰性菌のエンドトキシン毒素を阻害する。

【構成】 14員環を有するマクロライド系抗生物質、特にエリスロマイシン、クラリスロマイシン、トリアセチルオレアンドマイシン等を配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 マクロライド系抗生物質を含有すること
を特徴とするグラム陰性菌のエンドトキシン毒性阻害
剤。

【請求項 2】 マクロライド系抗生物質が 14 員環を有
するマクロライド系抗生物質である請求項第 1 項記載の
阻害剤。

【請求項 3】 マクロライド系抗生物質がエリスロマイ
シン類、クラリスロマイシン類、トリアセチルオレア
ンドマイシン類、ロキシスロマイシン類から選ばれた一種
または 2 種以上である請求項第 1 項記載の阻害剤。

【請求項 4】 阻害剤が、経口剤、または注射剤である
請求項第 1 項記載の阻害剤。

【請求項 5】 阻害剤が、歯周病の治療剤である請求項
第 1 項に記載の阻害剤。

【請求項 6】 治療剤が、歯周ポケット内に直接投与す
る製剤であって、ポケットの内部に浸透あるいは滞留す
ることを特徴とする請求項第 5 項記載の阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はグラム陰性菌から放出さ
れるエンドトキシンの毒性阻害に関し、具体的には歯周
疾患や、全身性のエンドトキシンによる疾病に適応す
る。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】 エ
ンドトキシンはグラム陰性菌の細胞外膜を構成する成分
の一つとして知られている。エンドトキシンはリポポリ
サッカライド (LPS) の一種であり、その化学構造は
多糖類によって構成される部分と脂質部分 (通常リピ
ド A と呼ばれる) から成っている。エンドトキシンがその
菌体の細胞外膜に存在する場合は、エンドトキシンの疎
水性部分であるリピド A 部分が細胞外膜の脂質二重層の
膜中に埋め込まれた形で存在し、エンドトキシンの親水
性部分である多糖部分は菌体の外側にでた形で存在す
る。エンドトキシンの生物活性はリピド A の部分が担っ
ており、その活性は非常に多彩なものがあり、一方で免
疫賦活化作用を持ち生体にとって好影響を及ぼす反面、
ショック症状を引き起こすなど悪影響を及ぼす面も持ち
合わせている。

【0003】 通常、エンドトキシンは、菌体の細胞外膜
にあるときはその活性を示さないが、細菌が死滅したと
きや、また最近の知見では、分裂するときに菌体外に放
出されることがわかっている。医科の分野では重傷の感
染症患者などで、多量のエンドトキシンが血中に放出さ
れることにより、ショック症状を引き起こし、時には死
に至ることもあり、大きな問題となっている。この様な
エンドトキシンショックに対する治療方法としては、例
えば特開平 4-211393 号で示されているように、
モノクローナル抗体を用いる方法や特開平 4-5065

10 号で示されているように殺菌性/透過性増強蛋白を
用いる方法やさらに抗炎症剤などを用いる方法が多数報
告されている。

【0004】 また、歯科の分野においても特に歯周病の
治療に関し、エンドトキシンの作用が問題として取り上
げられている。歯周病は細菌 (特にグラム陰性嫌気性
菌) による感染症としてとらえられており、歯の喪失の
主要な原因と考えられている。歯周病において、エンド
トキシンは歯周病原性菌の細胞外膜から放出され歯肉繊
維芽細胞などの生体側細胞に作用し、様々なサイトカイン
類を発現させ歯肉の炎症、歯槽骨の吸収などにも影響
を及ぼしていると考えられている。さらに、歯周病にお
いてエンドトキシンが問題となるのは、歯周組織再生の
過程における影響である。通常、エンドトキシンは歯面
に吸着し易く、その除去はスクレーピング、キュレタ
ージ等の物理的処置による除去でしか対応できない状態
である。しかし、このような物理的処置だけでは、完全に
除去することは困難であると考えられており、その残存
が歯周組織再生過程についてはよく論議されている。化
学的処置については、タウロリンを用いた系 (特開平 5
-201878 号) などが報告され、その毒性中和作用
について説明がなされている。このように、グラム陰性
菌により放出されるエンドトキシンは、医科、歯科の両
分野においてその毒性を示し、治療上の問題を引き起
こしている。それ故、エンドトキシンの毒性を効率よく中
和できるような薬剤の開発が望まれている。

【0005】

【問題点を解決するための手段】 本発明者らはこのよう
な見地から鋭意研究を行った結果、マクロライド系抗生
物質にエンドトキシンの毒性を中和する効力を見いだ
し、本発明を完成させたものである。この方法において
使用されるマクロライド系抗生物質としては、アセチル
スピラマイシン類、エリスロマイシン類、トリアセチル
オレアンドマイシン類、アセチルキタサマイシン類、ク
ラリスロマイシン類、酢酸ミデカマイシン類、ミデカマ
イシン類、ジョサマイシン類、スピラマイシン類、ロキ
シスロマイシン類、ロキタマイシン類があげられる。マ
クロライド系抗生物質のうち 14 員環を有するマクロラ
イド系抗生物質が好ましく、その中でも特にエリスロマ
イシン類、クラリスロマイシン類、トリアセチルオレア
ンドマイシン類、ロキシスロマイシン類が好ましい。最
も好ましいマクロライド系抗生物質はエリスロマイシ
ン、トリアセチルオレアンドマイシン、クラリスロマイ
シン、ロキシスロマイシンである。これらの抗生物質は
1 種類を単独で使用しても良いし、2 種以上を混合して
使用しても良い。これらのマクロライド系抗生物質の投
与剤型、投与方法は、医科用として投与する場合は経口
投与方法または静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与等の直
接投与剤型である注射剤が好ましい。一方、歯科用とし
て使用する場合は経口投与方法または非経口投与方法でもよ

いが、歯周ポケット内に直接投与でき、徐放性を有する軟膏やフィルム剤とするほうが望ましい。

【0006】本発明におけるマクロライド系抗生物質の投与量はその投与形態や疾病の程度によっても異なるが、全身投与する経口では200~2000mg/日、好ましくは300~1500mg/日であり、局所に投与する外用薬等の場合は0.5~10mg/日、好ましくは1~5mg/日である。局所に対する投与の場合、徐放性を有する基剤と組み合わせることにより、1日当たりの投与量を更に減少させることも可能である。とく

10

*

*【0007】

【実施例】以下に実施例を示して本願発明を詳細に説明する。しかし、本願はこれらの実施例に限定されるものではない。

試験例1：以下に示す歯周病原性菌及び大腸菌のLPSと抗生物質を重量比で1:2に調製する。つまりはLPSの蒸留水懸濁液(10μg/ml)と抗生物質溶液(20μg/ml)を1mlずつ混合し、37°で2時間インキュベートした。この溶液を適当に希釈し、リムルス試験によりLPSの活性を測定した。表の判断基準は活性値の抑制を、顕著に抑制(50%以上)が++、抑制(20~50%)が+、効果なしを-で示した。

【0008】

【表1】

表1 LPSの不活化効果

	P. g	P. i	E. c
アセチルスピラマイシン	+	+	+
エリスロマイシン	++	++	++
トリアセチルオレアンドマイシン	++	++	++
アセチルキタサマイシン	+	+	-
クラリスロマイシン	++	++	++
ジョサマイシン	+	-	-
ロキシスロマイシン	++	++	+

P. g : ポルフィロモナス ジンジバリス (Porphyromonas gingivalis)

P. i : プレボテラ インターメディア (Prevotella intermedia)

E. c : エシェリヒア コリ (Escherichia coli)

【0009】試験例2：ICR系雄マウスを用いエンドトキシン投与後の生存率でその効果を確認した。エンドトキシンとして大腸菌LPS (Difco社製) 及び独自に調製したポルフィロモナス ジンジバリス (P. g) 及びプレボテラ インターメディア (P. i) のLPSを用いた。投与量は大腸菌で500μg、その他で1500μgを生理食塩水に懸濁しマウス尾静脈より投与した。薬剤はそれぞれ50mg/kgを腹腔内投与した。対照薬としてハイドロコチゾン(100mg/kg)を使用した。5日目の生存率を示した。

30

【0010】

【表2】

表2 LPSの不活化

薬剤	菌種	LPS投与後生存率		
		1日	3日	5日
コントロール	P. g	0	-	-
	P. i	0	-	-
	E. c	0	-	-
エスロマイシン	P. g	80	70	70
	P. i	90	80	80
	E. c	90	70	60
クラリスロマイシン	P. g	80	90	90
	P. i	90	80	80
	E. c	80	80	60
ハイドロコチゾン	P. g	80	50	50
	P. i	70	50	50
	E. c	70	40	40

P. g : ポルフィロモナス ジンジバリス (Porphyromonas gingivalis)

P. i : プレボテラ インターメディア (Prevotella intermedia)

E. c : エシェリヒア コリ (Escherichia coli)

【0011】試験例3：ヒト由来歯根膜(PDL)線維芽細胞の増殖に与えるLPSの影響及びその毒性作用をマクロライド系抗生物質によって阻害できるかを確認した。PDL線維芽細胞は、歯周組織の健全な患者から便宜的に抜去した歯芽への付着歯根膜より分離し初代培養し、10%牛胎児血清(FBS)を含むダルベッコ変法イーグルMEM培地(DMEM)で継代、培養した細胞(継代数6~10)を用いた。対数増殖期に達したPDL細胞を直径3.5mmのシャーレに3×10⁴個植え、DMEM/10%FBS培地で培養した。24時間

50

後、PBS (-) で洗浄し、最終濃度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ となるようにLPS及び $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ の抗生物質を含んだDMEM/1%FBS培地に交換し、更に培養を継続した。抗生物質にはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ポリミキシンB、ストレプトマイシンを用いた。コントロールは抗生物質を含まない培地で培養を行なった。培地交換から48時間後に細胞を0.15%トリプ*

* シン/0.1%EDTAで剥離、回収し血球計算板で細胞を計測した。なお、LPSはP. g、P. i のものを使用した。結果を表3に示した。判定は、増殖の抑制が20%以下のものは++、20~50%のものは+、50%を超えるものは-で示した。

【0012】

【表3】

表3 LPSが細胞増殖に与える影響

LPS	添加した抗生物質 ($20 \mu\text{g}/\text{ml}$)				
	無添加	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	ポリミキシンB	ストレプトマイシン
P. g	-	++	++	+	-
P. i	-	++	++	-	-

P. g : ポルフィロモナス ジンジバリス (Porphyromonas gingivalis)

P. i : プレボテラ インターメディア (Prevotella intermedia)

【0013】実施例1：薬物層としてカルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニル酢酸を水に膨潤させストックゲルとする。これらを適量取りエタノールに溶解させたエリスロマイシンを加えよく混合する。得られたゲルを伸展、乾燥した後 (75°C 、 10min)、切断する。これとは別に支持層としてポリビニル酢酸のメタノール溶液を剥離紙上に伸展し、乾燥した後 (75°C 、 8min)、切断する。薬物層と支持層をアイロンで熱圧着し (110°C 、 30sec)、 $1 \times 2\text{cm}$ のサイズに切断し所望のフィルム状医薬用製剤を得た。

【0014】

成分	配合割合 (重量)
(薬物層)	
エリスロマイシン	2部
カルボキシビニルポリマー	20部
ポリビニル酢酸	50部
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	30部
クエン酸ナトリウム	1.5部
(支持層)	

※ポリビニル酢酸

100部

本実施例は、歯科の分野で使用し、歯肉に貼付して使用する。また歯周ポケットに挿入して使用することも可能である。

【0015】実施例2：グリセリン、ヒドロキシエチルセルロースを練合し、非水ゲルを作成する。そこにクラリスロマイシン、オイドラギットRS、トリアセチンを加え、所望の徐放性を有した医薬用製剤を得た。

成分

配合割合 (重量)

クラリスロマイシン	2部
ヒドロキシエチルセルロース	4部
オイドラギットRS	2部
トリアセチン	10部
濃グリセリン	82部

本実施例は歯肉に直接塗布したり、歯周ポケットに歯科用シリンジを用いて注入して使用する。

【0016】

【作用および発明の効果】本発明の方法により、エンドトキシンを効率よく中和でき、医科でのエンドトキシンショックの治療剤など、歯科での歯周組織再生処置等の前処置剤などとして使用することができる。

※

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07267868 A**

(43) Date of publication of application: **17 . 10 . 95**

(51) Int. Cl

A61K 31/71
A61K 31/71
A61K 7/16
A61K 9/00
A61K 9/70

(21) Application number: **06085905**

(22) Date of filing: **30 . 03 . 94**

(71) Applicant: **SUNSTAR INC**

(72) Inventor: **SHIMIZU YASUMITSU**
TOKOKUNI YOSHIO
EGUCHI TORU

(54) BIOFILM-REMOVING AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a biofilm-removing agent containing a macrolide antibiotic at a low concentration, capable of removing biofilm formed by periodontal pathogens, making a drug effectively penetrate to and act on an affected part and also suppressing the formation of the biofilm and useful for self-care.

CONSTITUTION: This is a removing agent of biofilm of

periodontal pathogens containing a macrolide antibiotic having a 14-membered ring, preferably belonging to an erythromycin, a clarithromycin, a triacetyloleandomycin or a roxithromycin. For administration, the antibiotic may be contained in e.g. a slow-releasing ointment or film or in a solvent such as a mouth-washing preparation. The dose of the macrolide antibiotic is preferably 0.5-10mg/day, especially preferably 1-5mg/day.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO